

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ФОКУС НА АТОРВАСТАТИН

А.В. Сусеков

Лаборатория клинической липидологии отдела атеросклероза ФГБУ РКНПК
МЗ РФ



Атеросклероз с его основными клиническими проявлениями (инфаркт, инсульт, перемежающаяся хромота) продолжает лидировать в структуре заболеваемости и смертности большинства стран Восточной Европы, включая Российскую Федерацию. О роли статинов в профилактике атеросклероза мы беседуем с ведущим научным сотрудником лаборатории клинической липидологии отдела атеросклероза ФГБУ РКНПК МЗ РФ, членом EAS/IAS/NLA/Heart UK/ACC/ANA/IAS Lipid Guidelines Committee/DALM International Atherosclerosis Advisory Board, д.м.н. Андреем Владимировичем Сусековым.

[?] – *Андрей Владимирович, при каких условиях можно говорить о снижении риска развития осложнений атеросклероза?*

– В настоящее время считается доказанным тот факт, что снижение риска развития осложнений атеросклероза (инфаркты, инсульты и т.д.) достигается при снижении уровня ХС-ЛПНП на 40–50%. Это было убедительно показано в ряде исследований со статинами (TNT, HPS, Prove-IT, JUPITER, SATURN). Должен сказать, что вышло несколько ключевых метаанализов по исследованиям эффективности терапии статинами (CTT, Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2005, 2010 и 2012 гг.), где были сделаны выводы в отношении эффективности и безопасности терапии статинами, включая пациентов низкого сердечно-сосудистого риска.

[?] – *Все ли исследования со статинами оказались успешными?*

– Нет. Исследования, посвященные проверке гипотезы о снижении остаточного (резидуального) риска, потерпели неудачу (ACCORD, AIM HIGH, dal-OUTCOME, HPS2-THRIVE, ASSURE). В то же время появилось много новых рекомендаций по лечению дислипидемий, которые были опубликованы за последние годы в Австралии, ЮАР, Испании, Китае, Японии. Из последних рекомендаций могу обратить внимание на Канадские рекомендации 2013 г., финские рекомендации, а также независимые рекомендации Международного общества атеросклероза (IAS), которые были опубликованы на сайте этой организации в августе 2013 г. (www.athero.org).

[?] – *Какие критерии важны при оценке сердечно-сосудистых рисков?*

– Концептуально профилактика и лечение атеросклероза может быть разделена на два больших интервала или зоны. Первичная профилактика предусматривает контроль факторов риска, который осуществляется на популяционном уровне: контроль факторов риска ИБС (СД 2-го типа, курение, артериальная гипертензия, повышение содержания уровня ХС-ЛПНП в крови). Очень важно в этой стадии уделять достаточно внимания доклинической диагностике атеросклероза (определение толщины

комплекса интима-медиа, коронарного кальция). В этой связи актуальна ре-классификация сердечно-сосудистых рисков (низкий → умеренный → высокий). К примеру, определение коронарного кальция (индекс Агатсона) у больного умеренного сердечно-сосудистого риска лучше, чем тест УЗДГ сонных артерий, т.к. последний не намного улучшает статистику по сравнению с рутинной оценкой факторов риска (0,77 → 0,81 для индекса Агатсона и 0,77 → 0,78 для ТКМ) [1]. К реклассификаторам сердечно-сосудистого риска (умеренный → высокий) можно отнести ожирение, состояние постменопаузы, повышение уровня ТГ, Лп (а), снижение уровня «хорошего» холестерина, атеросклероз в сонных артериях и т.д.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий под эгидой IAS и Европейского общества атеросклероза (EAS) выделяют 4 степени сердечно-сосудистого риска:

- низкий
- умеренный
- высокий
- очень высокий.

Первичная профилактика атеросклероза касается, к примеру, 30-летнего мужчины или 40-летней женщины, у которых есть первоначальные проявления заболевания (утолщение комплекса интима-медиа и т.д.). Вторичная профилактика атеросклероза осуществляется в основном в соответствии с индивидуальным подходом в целях предупреждения атеросклероза и смерти или инвалидности.

[?] – *Какие из алгоритмов первичной профилактики атеросклероза можно выделить с точки зрения их актуальности? Какие из существующих рекомендаций применимы для России?*

– Что касается обзора алгоритмов по первичной профилактике и доказательной базы статинов, я бы выделил прежде всего нестареющую

классику. Это национальная образовательная программа NCEP ATP III (2001 г.), европейская программа PROCAM (Munster, 2002 г.), алгоритм SCORE (2003 г.), который активно внедряется в повседневную клиническую практику в РФ после опубликования европейских рекомендаций 2007 г. «Новая история», 2010 г. и далее. Здесь я бы выделил несколько «знаковых» рекомендаций, вышедших под эгидой Американской ассоциации сердца (AHA) и Американского колледжа кардиологов (ACCF). Это рекомендация ACCF/AHA Guideline для взрослых без симптомов заболевания (2010 г.). Конечно, сюда надо причислить рекомендации под эгидой Европейского общества кардиологов (ESC) и EAS (ESC/EAS Guidelines, 2011 г.). И, пожалуй, рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA) для лечения больных с СД (ADA Standards of Medical Care in Diabetes, 2011–2013 гг.). Новейшая история, 2013 г. Как я уже говорил, это радикальные канадские рекомендации (январь 2013 г.), консенсус ESC и EAS по семейным гиперхолестеринемиям (EAS/ESC Consensus in FH, август 2013 г.), независимая концептуальная статья IAS по дислипидемиям (IAS Position Paper – Global recommendations for the management of dyslipidemia, 2013 г.) и рекомендации Международной федерации для больных семейной гиперхолестеринемией (IFHF Guidelines for FH, сентябрь 2013 г., European Journal of Cardiology, в печати).

Позволю себе выделить несколько важных рекомендаций концептуальной статьи, которая вышла под эгидой Международного общества атеросклероза (IAS), на русском языке она скоро появится на сайте www.athero.org. В этих рекомендациях для первичной профилактики рекомендованы следующие целевые уровни:

- ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль;
- ХС не-ЛВП < 3,4 ммоль/л;
- Апо В < 90 мг/дл.

В особенности эти рекомендации актуальны для стран очень высокого СС риска, к которым относится и Россия. Как известно, в России довольно низкая средняя продолжительность

жизни: у мужчин, по данным ВОЗ 2008 г., она составляет всего 60,5 года. В странах бывшего СНГ, по данным из того же источника, средняя продолжительность жизни выше: в Армении – 70,4 года, в Кыргызстане – 64,4 года, в Украине – 62,3 года, в Казахстане – 61,9 года. К началу 2014 г. эти Рекомендации будут переведены на русский язык и будут доступны для более широкого ознакомления на сайте Международного общества атеросклероза (www.athero.org).

[?] – Какие алгоритмы используют для оценки степени риска в первичной профилактике?

– Помимо алгоритма SCORE, активно внедряемого в РФ с 2007 г., можно также использовать и другие алгоритмы (QRISK, QRISK LIFETIME, PROCAM, Framingham Risk Score, Reynolds Risk Score, а также финскую шкалу оценки риска развития сахарного диабета FINRISC), [2].

Отдельного разговора заслуживает выход новых американских рекомендаций ACC/ANA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (NCEP ATP IV) [3]. В этих рекомендациях вообще отменены целевые уровни ХС-ЛПНП и выделены 4 группы пациентов, для которых рекомендовано назначение статинов в высоких и умеренных дозах. Первая группа: пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза в сонных, коронарных и периферических артериях. Вторая группа – пациенты с уровнем ХС-ЛПНП > 4,1 ммоль/л. Третья группа – больные сахарным диабетом в возрасте 40–75 лет и уровнем ХС-ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л. Четвертая группа – пациенты без клинических проявлений атеросклероза или сахарного диабета (возраст 40–75 лет) с 10-летним риском осложнений атеросклероза более 7,5%. Эти рекомендации получили неоднозначную оценку среди участников конгресса, их продолжают активно обсуждать в мировой научной литературе и Интернете.

[?] – Можно ли говорить о том, что если 10-летний риск осложнений – низкий, то пожизненный риск – невысокий?

– Тут есть определенный парадокс: при небольшом кратковременном (10-летнем) сердечно-сосудистом риске может быть достаточно высокий пожизненный риск. На мой взгляд, многие международные рекомендации сейчас направлены на переоценку ценностей (10-летний VS пожизненный риск). Возможно, и в Российских рекомендациях в скором времени потребуется вводить понятие «пожизненного» сердечно-сосудистого риска. К примеру, у одного из моих пациентов, Дмитрия, молодого некурящего мужчины 47 лет, с АД = 120/80 мм рт. ст., индексом атерогенности 4,45, с ростом 180 см и массой тела 87 кг, пожизненный риск ИМ/инсульта, до 95 лет составляет 30,9%, до 85 лет – 27,5%, до 65 лет – 7,6%. Другими словами, в толпе из 100 человек, таких как Дмитрий, до 65 лет только у 8 человек может развиться ИМ или инсульт. До 95-летнего возраста эти осложнения атеросклероза могут возникнуть у 31 из 100 чел. Формально, в краткосрочном прогнозе риск может быть небольшой, в долгосрочной перспективе (в ближайшие 20–30 лет) сердечно-сосудистый риск может быть высоким [4]. Этот пример иллюстрирует важность оценки «пожизненного риска» у молодых мужчин и женщин. Кстати сказать, широко используемый в нашей стране алгоритм SCORE неприменим для таких молодых пациентов, как Дмитрий – т.е. существует возможность недооценки риска.

Вообще, по данным американских исследований начала 2000-х гг. (S. Nissen et al.), с помощью внутрикоронарного ультразвукового исследования было показано, что встречаемость бессимптомного коронарного атеросклероза очень высока. Даже в возрастном диапазоне 20–29 лет бессимптомный коронарный атеросклероз встречается у 37% добровольцев, в диапазоне 30–39 лет – уже у 60% и, наконец, в диапазоне 40–49 лет – каждый седьмой взрос-

лый имеет те или иные проявления коронарного атеросклероза, которые пока не проявляются клинически.

[?] – Каково место статинов в первичной профилактике атеросклероза?

– Здесь очень много нерешенных вопросов, а именно: в научной международной литературе обсуждается целесообразность назначения статинов взрослым пациентам низкого сердечно-сосудистого риска до 85 лет. Существуют большие противоречия среди международных экспертов в области лечения атеросклероза (IAS Expert Panel) о целесообразности назначения статинов в первичной профилактике. Часть американских, канадских и английских лидеров активно «за» назначение статинов в первичной профилактике, начиная с 30-летнего возраста, специалисты других стран (Япония, Филиппины, Турция, Австралия и Китай) – за более активное внедрение немедикаментозных методов у молодых мужчин и женщин, относящихся к категории низкого сердечно-сосудистого риска. Эту позицию разделяет известный американский эксперт в области лечения атеросклероза профессор Scott Grundy.

Я уже упоминал радикальные канадские рекомендации 2013 г., согласно которым, условно говоря, 30-летнему канадскому лесорубу с минимальным набором факторов риска или 40-летней канадской домохозяйке с незначительным повышением липидов уже показаны статины.

Для пациентов всех категорий риска рекомендовано достижение целевого уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (или 50%-ное снижение уровня ХС-ЛПНП от исходных значений). Готовы ли мы лечить пациентов низкого риска статинами? Очень важно ориентироваться также и на финансовую сторону вопроса. В частности, подсчитано, что формально более 56% (87 млн человек) американцев имеют низкий десятилетний, но высокий пожизненный риск – больше 39%, что уже требует назначения статинов. И если всем этим относительно здоровым людям назначить статины, то к 2030 г. на лечение

статинами в США ежегодно будет расходоваться 1 трлн долл.

[?] – Что можно сказать об эффективности тех или иных статинов в первичной и вторичной профилактике атеросклероза с точки зрения доказательной базы?

– На мой взгляд, и по данным многочисленных международных обзоров и метаанализов, самую убедительную доказательную базу имеет препарат Липримар (оригинальный аторвастатин), который активно используется 2 десятилетия во всем мире как основа первичной и вторичной профилактики.

Должен сказать, что для Липримара есть классические исследования первичной профилактики, такие как ASCOT-LLA, CARDS и др.

В исследование ASCOT-LLA было включено 10 305 пациентов (81% мужчин, 19% женщин) 40–79 лет (средний возраст 63 года), с умеренной артериальной гипертензией, отсутствием ИБС в анамнезе, но как минимум с 3 факторами риска ее развития, помимо артериальной гипертензии, при умеренной гиперлипидемии. Пациенты из исследования ASCOT-LLA распределялись на 2 группы и, кроме антигипертензивной терапии, принимали соответственно аторвастатин в дозе 10 мг/сут (n = 5 168) или плацебо (n = 5 131). Исследование ASCOT-LLA было прекращено досрочно – через 3,5 года (из 5 запланированных лет) в связи с достоверным положительным эффектом от лечения аторвастатином. У пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией в группе аторвастатина отмечено значимое достоверное снижение риска нефатального инфаркта и смерти от ИБС на 36% (p = 0,0005), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и потребности в реваскуляризации на 21%, риск коронарных осложнений на 29%, инсультов на 27% и возникновения стабильной ИБС на 41%. В то же время аторвастатин не изменил такие показатели, как общая и сердечно-сосудистая смертность, риск

возникновения сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, бессимптомного инфаркта миокарда, симптомов периферического атеросклероза, сахарного диабета и хронической почечной недостаточности.

Следующий проект, который очень часто цитируется и по-прежнему актуален, это исследование CARDS у больных с СД 2-го типа.

Эффективность и безопасность лечения аторвастатином в профилактике атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа проводилась в исследовании CARDS. У включавшихся в CARDS больных не было заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но присутствовал по крайней мере один из следующих признаков высокого риска: гипертония, ретинопатия, микро – или макроальбуминурия, курение.

Первичная конечная точка CARDS была составной и включала наступление одного из следующих событий: острой смерти от КБС, нефатального инфаркта миокарда, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, оживления после остановки сердца, коронарной реваскуляризации или инсульта. Вторичные конечные точки CARDS – смерть от любой причины, любая сердечно-сосудистая конечная точка, уровни липидов и липопротеинов. Всего в это исследование было включено 2838 человек (1428 в группу аторвастатина, 1410 – в группу плацебо). У 30% больных в каждой группе отмечались признаки ретинопатии, у 15% микроальбуминурии, у 84–83,5% – артериальная гипертония. Средний уровень HbA_{1c} 7,8 и 7,9% соответственно в группах плацебо и аторвастатина. Гипогликемические препараты для приема внутрь принимали примерно по 65%, использовали инсулин – по 14,7% больных в каждой группе. Комбинировали пероральные препараты и инсулин 4,2 и 5,0%, только диету использовали 16,2 и 15,0% больных соответственно в группах плацебо и аторвастатина. Исходный уровень ХС-ЛПНП (медианы) – 3,05 ммоль/л в группе аторвастатина и 3,07 ммоль/л в группе плацебо. Испытание было прекращено за 2 года до намеченного срока

из-за ставших очевидными преимуществ аторвастатина перед плацебо: относительное уменьшение риска смерти от всех причин составило 27%, а риска возникновения любого из заданных сердечно-сосудистых событий (нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация, инсульт) – 32%. Длительность наблюдения каждой группы составила примерно 4 года. Лечение аторвастатином 10 мг/сут сопровождалось высокодостоверным уменьшением (относительно группы плацебо) частоты возникновения первичной конечной точки на 37%.

Единственная ремарка: доза аторвастатина 10 мг в сутки, которая использовалась в этих «классических» работах, уже недостаточна с точки зрения современных международных тенденций снижения целевых уровней липидов у здоровых людей (ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л).

Ранние клинические эффекты Липримара у больных острыми коронарными событиями связаны с его плеiotропными эффектами, проявляющимися в дозе 80 мг/сут (MIRACLE, PROVE-IT, ARMYDA-ACS). Эти эффекты позволяют затормозить процессы воспаления в атеросклеротической бляшке (выраженное снижение уровня СРБ).

JUPITER, современное плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике с использованием оригинального розувастатина (Крестор) было закончено досрочно в 2008 г. ввиду явного преимущества в группе активной терапии. Пациенты низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ в рандомизированном исследовании принимали розувастатин (Крестор) 20 мг/сут или плацебо. Это исследование фундаментальное, знаковое, однако не все международные эксперты воспринимают его как ориентир для первичной профилактики. Вероятно, данные исследования JUPITER не могут быть экстраполированы на американских, европейских и российских пациентов. Формально, по критериям включения, среднестатистический пациент, включенный в исследование JUPITER, имеет 10-летний риск фатальных осложнений SCORE 4%, что не пред-

ЛИПРИМАР®. МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ.

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований



Только ЛИПРИМАР® предлагает пациентам
три преимущества, важные у статинов

СИЛА

ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ
ХС ЛНП > 50%¹

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ УЛУЧШЕНИЕ
ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ
У ШИРОКОГО СПЕКТРА ПАЦИЕНТОВ^{2,3,4}

УВЕРЕННОСТЬ

ПРОВЕРЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ
И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ,
КОТОРОМУ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ⁵

1. Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.

2. Sever PS et al. *Lancet* 2003; 361: 1143-55.

3. Shepherd J et al. *Diabetes Care* 2002; 25: 1220-1225.

4. Colhoun HM et al. *Lancet* 2004; 364: 685-696.

5. Newman CB et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 31,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 670-676.

полагает назначение статинов. Впрочем, для лиц с повышенным уровнем СРБ правомерно использовать другую систему стратификации – Reynolds Risk Score. Основное методическое ограничение этого исследования, лимитирующее его использование в повседневной клинической практике, заключается в следующем: в него включались те пациенты, которым изначально статины не были показаны. В процессе подготовки международных рекомендаций IAS Position Paper многие эксперты пришли к выводу, что результаты исследования JUPITER не могут быть экстраполированы на большинство мировых популяций в первичной профилактике. Согласно результатам исследования JUPITER, в нем было получено раннее достоверное ($p < 0,00001$) снижение комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация) на 44%.

Многочисленные метаанализы исследований со статинами, проведенные за последние 5–7 лет, продемонстрировали целесообразность назначения ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы у больных высокого или даже низкого СС риска, пока не имеющих клинические проявления атеросклероза. В частности, третий цикл СТТ показал, что при терапии статинами у лиц низкого риска возможно достоверное снижение большого СС события на 24%, любого инсульта – на 15%, необходимость в операции реваскуляризации – на 24% и количества больших СС событий – на 31% (для всех конечных точек – $p < 0,0001$) [5].

В одном из последних (2013) метаанализов Cochrane по первичной профилактике (19 групп исследований, количество пациентов 56934) лечение статинами сопровождалось 14%-ным снижением общей смертности (RR 0,86, 95% ДИ 0,79–0,94), фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 27% (ОШ = 0,73, ДИ 0,70–0,81) и фатальных и нефатальных инсультов на 22% (ОШ = 0,78, ДИ 0,68–0,89). С учетом неоднозначных мнений о целесообразности назначения статинов в первичной профилактике отдельный интерес представляют результаты

недавнего метаанализа Tonelli et al. [6]. В этом метаанализе при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска отмечено достоверное снижение смерти от всех причин на 10%, причем на 15% – при лечении высокими дозами статинов (например, Липримар 80 мг/сут). Абсолютное снижение риска смерти превышает 50%. Риск инсульта независимо от этиологии снижается на 17%, причем при лечении высокими дозами статинов можно рассчитывать на 30%-ное снижение относительного риска и 66%-ное снижение абсолютного риска инсульта. Снижение риска фатального риска (смерти от инсульта) также более значительно при назначении высоких доз статинов (-50%), чем при лечении низкими дозами (-5%). Риск новых случаев сахарного диабета 2-го типа при этом небольшой и составляет в целом 5%.

Таким образом, в первичной профилактике в большинстве международных рекомендаций (EAS 2011; IAS 2013; ESC Task Force IV, 2012) сделан акцент на активное использование немедикаментозных методов (диета, снижение массы тела, отказ от курения, повышение физической активности). И лишь затем, если это не позволяет добиться желаемого результата, пациентам с АГ, СД и повышенным высокочувствительным СРБ назначают препараты с доказанной эффективностью, к которым относят Липримар.

Литература

1. Folsom AR. *Arch. Intern. Medicine*, 2008;168:1333–9.
2. www.diabetes.fi/egl
3. <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/circ.0000437738.63853.7a/>
4. Lloyd-Jones DM. *Curr. Opinion Lipidology*, 2006;17:619–625.
5. CTT Collaborators. *Lancet*, 2012; 380 (9841):581–590.
6. Tonelli M, Lloyd A, Clement F et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011. OI:10:1503/cmaj.101280